

Est-ce que le moment d'administration de l'aspirine a une influence sur la tension artérielle?

Caroline Morin

Titre de l'article : Administration time-dependent effects of aspirin on blood pressure in untreated hypertensive patients. *Hypertension* 2003;41:1259-67.

Auteurs : Hermida RC, Ayala DE, Calvo C et coll.

Commanditaires : Aucun commanditaire mentionné.

Cadre de l'étude : L'étude s'est déroulée dans un hôpital universitaire de Santiago de Compostela, en Espagne. La période de recrutement des patients n'est pas mentionnée. Le protocole a été approuvé par le comité d'éthique de la recherche de cet établissement et chaque patient a donné son consentement éclairé avant son entrée dans l'étude.

Devis : Étude prospective à répartition aléatoire, avec groupe contrôle. Aucun groupe ne reçoit de placebo.

Objectif de l'étude : Évaluer l'effet de l'administration à différents moments de la journée de l'aspirine à faible dose sur la tension artérielle chez des patients hypertendus ne recevant pas de traitement pour cette indication.

Patients : Pour participer à l'étude, les patients devaient avoir un diagnostic d'hypertension artérielle légère de grade 1 selon les critères de l'Organisation mondiale de la Santé (140-159/90-99 mm Hg) et ne pas recevoir de traitement antihypertenseur. Ces patients étaient suivis à l'unité d'hypertension et de risque vasculaire de l'Hospital Clinico Universitario de Santiago de Compostela, en Espagne. Les critères d'exclusion à l'étude étaient : quarts de travail en alternance, hypertension artérielle modérée ou sévère (tension artérielle systolique > 159 mm Hg, tension artérielle diastolique > 99 mm Hg), hypertension artérielle secondaire, problème cardiovasculaire autre que l'hypertension artérielle, apnée du sommeil obstructive, contre-indication à l'utilisation de l'aspirine.

Interventions : Les patients admissibles à l'étude étaient assignés de façon aléatoire à l'un des trois groupes suivants dans un rapport 2/1/1 : mesures non pharmacologiques (MNP), MNP + aspirine 100 mg po DIE le matin, MNP + aspirine 100 mg po DIE au coucher. La dose de 100 mg correspond à l'aspirine à faible dose disponible en Espagne au moment de l'étude. Les MNP étaient : restriction sodique, remise d'information sur l'approche diététique recommandée pour diminuer la tension artérielle, limitation de la consommation d'alcool et exercice physique aérobique régulier. L'observance aux mesures non pharmacologiques était estimée à l'aide de tests sanguins (triglycérides, cholestérol), d'une collecte urinaire de 24 heures (sodium, potassium) et de la variation du poids, du tour de taille et de hanche ainsi que de l'indice de masse corporelle. L'observance au traitement pharmacologique était évaluée au moyen du décompte des comprimés et d'entrevues. La tension artérielle était mesurée à l'aide d'un tensiomètre ambulatoire pendant 48 heures avant l'intervention et 3 mois après le début de l'intervention. L'appareil enregistrait la tension artérielle systolique, la tension artérielle diastolique, la tension artérielle moyenne et la fréquence cardiaque aux 20 minutes le jour (7 h à 23 h) et aux 30 minutes la nuit. La même personne expliquait le fonctionnement de l'appareil à un patient à ces deux reprises. Les patients ne pouvaient pas lire les valeurs des paramètres mesurés par l'appareil. La tension artérielle était aussi évaluée à ces deux moments par le chercheur (6 mesures après que le patient a été assis pendant au moins 5 minutes). Le même chercheur était assigné à un même patient lors de ces deux visites.

Points évalués : Les principaux points évalués étaient la tension artérielle (systolique, diastolique et moyenne) et la fréquence cardiaque.

Pharmactuel 2004; 37(1); 13-16

Caroline Morin, B.Pharm, M.Sc.,
est pharmacienne à l'Hôpital Sainte-Justine.



Aventis est fière d'accorder son soutien à la publication
des *Chronique Évaluation critique de la documentation
scientifique* de PHARMACTUEL.

Résultats : Un total de 100 patients ont été recrutés (34 hommes, 66 femmes). L'âge moyen était de 42,5 ans avec un écart-type de 11,6 ans. Les caractéristiques démographiques et analytiques des sujets étaient comparables entre les groupes avant l'intervention. Ces mêmes caractéristiques ainsi que leur variation pré et post-intervention étaient toujours comparables entre les groupes après l'intervention. La seule différence résidait dans la diminution du cholestérol post-intervention dans le groupe recevant l'aspirine au coucher. En ce qui a trait aux principaux paramètres évalués, les changements suivants ont été observés dans chacun des groupes trois mois après le début de l'intervention. Dans le groupe de patients sous MNP seules, la diminution de la tension artérielle n'était pas statistiquement significative. Dans le groupe de patients sous MNP et aspirine 100 mg po AM, il n'y avait pas de changements de la tension artérielle. Dans le groupe de patients sous MNP et aspirine 100 mg po HS, la diminution de la tension artérielle était statistiquement significative (par rapport aux valeurs pré-intervention de ce même groupe). En effet, dans ce dernier groupe, la diminution moyenne de tension artérielle systolique était de 6,3 mm Hg et la diminution moyenne de tension artérielle diastolique de 4,1 mm Hg ($p < 0,001$), mesurée par tensiomètre ambulatoire sur une

période de 48 heures. Une diminution de la tension artérielle a été observée chez 85 % des patients, avec un effet plus marqué pour les tensions diurnes par rapport aux tensions nocturnes. La différence demeurait toutefois statistiquement significative le jour comme la nuit. En comparant la diminution de tension artérielle moyenne sur 24 heures des trois groupes, on observait un effet statistiquement significatif pour l'aspirine administrée au coucher par rapport aux deux autres groupes ($p < 0,001$ pour la tension artérielle systolique, $p = 0,002$ pour la tension artérielle diastolique).

Conclusion : Il y a un effet dépendant du temps significatif de l'administration de l'aspirine à faible dose chez les patients ayant une hypertension artérielle légère non traitée. L'administration d'aspirine à faible dose au coucher diminuant significativement la tension artérielle, cette façon de faire peut constituer une approche valable pour contrôler la tension artérielle chez les patients avec une hypertension artérielle légère et présentant une faible observance aux mesures non pharmacologiques. L'influence de l'aspirine sur la tension artérielle indique le besoin de quantifier et de contrôler les effets de l'aspirine chez les patients utilisant ce médicament en combinaison avec des médicaments antihypertenseurs.

Grille d'évaluation critique

Les résultats sont-ils valables?

Les patients ont-ils été assignés de façon aléatoire par groupe de traitement?	OUI. La liste de randomisation a été générée par ordinateur.
Les conclusions de l'étude tiennent-elle compte de tous les patients ayant participé à l'étude? Le suivi des patients a-t-il été complété?	NON. L'analyse finale tient compte des données de 100 patients (104 patients au départ). Quatre patients ont été exclus de l'analyse finale car la mesure de leur tension artérielle obtenue à l'aide du tensiomètre ambulatoire était considérée non valide. Le nombre de patients exclus représente tout de même moins de 4 % du nombre total de patients.
Les patients ont-ils été évalués dans le groupe auquel ils étaient assignés de façon aléatoire (intention de traiter)?	Les auteurs n'ont pas mentionné si l'analyse a été effectuée selon l'intention de traiter. Elle semble toutefois avoir été faite de cette façon.
Les traitements ont-ils été à l'insu des patients, des médecins et du personnel impliqué?	Le traitement n'était pas à l'insu des patients. Il était à l'insu du personnel prenant la tension artérielle ou expliquant le fonctionnement du tensiomètre aux patients ainsi qu'aux statisticiens.
Les groupes étaient-ils similaires au début de l'étude?	OUI. Les groupes étaient similaires au départ quant à l'âge, au poids, à la taille, au tour de hanche et de taille, à l'indice de masse corporel, aux tests sanguins (créatinine, glucose, hémoglobine, cholestérol, triglycérides, sodium et potassium) et à la collecte urinaire de 24 heures (sodium, potassium). Les autres caractéristiques démographiques n'ont pas été évaluées.
Les groupes ont-ils été traités également à l'extérieur du cadre de recherche?	INCONNU. On sait que les patients ne prenaient pas d'antihypertenseurs. Toutefois, la prise d'autres médicaments ou les autres modalités de traitement ne sont pas connues. De même, nous n'avons pas d'indice sur le niveau d'observance aux mesures non pharmacologiques proposées par le chercheur. Or, ces autres modalités de traitement peuvent influencer la variation de tension artérielle.

Quels sont les résultats?

Quelle est l'ampleur de l'effet du traitement?

L'administration d'aspirine au coucher a amené une diminution moyenne de la tension artérielle systolique de 6,3 mm Hg et une diminution moyenne de la tension artérielle diastolique de 4,1 mm Hg ($p < 0,001$). Cet effet n'a pas été observé chez les patients des deux autres groupes à l'étude. Une diminution de la tension artérielle a été observée chez 85 % des patients prenant l'aspirine au coucher, avec un effet plus marqué pour les tensions diurnes par rapport aux tensions nocturnes. La différence demeurerait toutefois statistiquement significative le jour comme la nuit. En comparant la diminution de tension artérielle moyenne sur 24 heures des trois groupes, on observait un effet statistiquement significatif pour l'aspirine administrée au coucher par rapport aux deux autres groupes ($p < 0,001$ pour la tension artérielle systolique, $p = 0,002$ pour la tension artérielle diastolique).

Quelle est la précision de l'effet évalué?

Non précisé.

Les résultats vont-ils m'être utiles dans le cadre de la prestation des soins pharmaceutiques?

Est-ce que les résultats peuvent être appliqués à nos patients?

Ces résultats peuvent être appliqués aux patients ayant une hypertension de niveau 1 (140-159 mm Hg/90-99 mm Hg). L'effet combiné d'un antihypertenseur et de l'AAS n'a pas été évalué, mais on peut supposer qu'il irait dans le même sens. Toutefois, l'aspirine ne fait pas partie du traitement recommandé chez tous les patients hypertendus^{1,3}. Ainsi, un faible nombre de patients seront touchés par les résultats de cette étude. Toutefois, chez un patient souffrant d'hypertension et sous aspirine à faible dose pour une autre raison, le moment d'administration choisi pourrait être au coucher.

Est-ce que tous les résultats ou impacts cliniques ont été considérés?

NON. Seul l'impact au niveau de la tension artérielle a été mesuré. Il serait intéressant d'évaluer l'impact sur la mortalité et la morbidité, mais cela nécessiterait des études effectuées à plus grande échelle.

Est-ce que les bénéfices obtenus sont cliniquement significatifs?

OUI. Une diminution de la tension artérielle systolique de 6,3 mm Hg et diastolique de 4,1 mm Hg peut avoir un impact cliniquement significatif. Une revue d'études randomisées sur les traitements antihypertenseurs a indiqué qu'une augmentation de 5 à 6 mm Hg de la tension artérielle diastolique était associée à une augmentation de 67 % d'accidents vasculaires cérébraux et de 15 % de maladies coronariennes⁴.

Discussion

On sait que la prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens peut augmenter la tension artérielle⁵. Des études cliniques ont été menées pour vérifier si un tel effet était aussi associé à la prise d'aspirine. On n'a pas démontré de variation de la tension artérielle à la suite de l'administration d'aspirine à faible dose (≤ 150 mg/jour), prise sans égard au moment de la journée^{6,8}. Hermida et son équipe se sont particulièrement intéressés à la chronopharmacologie de l'aspirine, avant l'étude dont il est question dans le présent article. Ils ont conclu que l'effet de l'aspirine sur la tension artérielle était relié à la dose (pas d'effet avec 100 mg par jour) et au moment d'administration (diminution de la tension artérielle plus importante avec une administration au coucher par rapport à une administration au lever)⁸. Ils ont par la suite mené deux études afin d'évaluer de façon spécifique l'effet d'une administration au coucher sur la tension artérielle par rapport à une administration au lever, une chez des femmes enceintes et celle présentée ici menée chez une population se composant de femmes non enceintes et d'hommes⁹.

Dans l'étude présentée ici, la diminution de la tension artérielle à la suite de l'administration d'aspirine au

coucher était statistiquement et cliniquement significative. Les mesures de tension artérielle étaient effectuées de façon adéquate, c'est-à-dire chez le médecin (lecture à 6 reprises, après un repos de 5 minutes) et à l'aide d'un tensiomètre ambulatoire (mesure de 24 heures) une fois avant et après l'intervention. Le laps de temps alloué pour l'intervention, soit trois mois, est suffisant pour observer l'effet de ces interventions sur la tension artérielle. Le devis était adéquat pour une telle étude, mais la prise de placebo aurait pu limiter certains biais. Des résultats semblables ont aussi été reproduits dans une autre étude des mêmes auteurs effectuée chez des femmes enceintes⁹. Cette dernière étude, bien que présentant des limites méthodologiques, arrivait aux mêmes conclusions. Toutefois, l'effet de l'administration au coucher de l'aspirine sur la tension artérielle n'était plus significatif en post-partum.

Cette étude comporte plusieurs limites. Tout d'abord, concernant les caractéristiques de base, les auteurs n'ont pas mentionné l'origine ethnique ni le sexe des patients, traits pouvant affecter la tension artérielle. Les critères d'exclusion comportaient seulement les maladies cardiovasculaires autres que l'hypertension. On ne mentionnait pas les maladies présentées par les

participants à l'étude; or, certaines peuvent avoir une influence sur la tension artérielle. De même, seuls les patients sous antihypertenseurs étaient exclus de l'étude alors que bien d'autres médicaments peuvent avoir un impact sur la tension artérielle, et les auteurs n'en ont pas discuté. D'autres caractéristiques démographiques, telles que le revenu familial et le niveau d'instruction, n'ont pas été évaluées alors qu'on sait qu'elles peuvent influencer le niveau d'observance aux mesures non pharmacologiques, entre autres.

Il est surprenant d'observer que chez les patients des deux groupes où il n'y avait pas de différence de tension artérielle pré et post-intervention, des mesures non pharmacologiques devaient être respectées. Or, il est bien attesté que le respect de mesures non pharmacologiques diminue la tension artérielle de manière significative. Par exemple, la diète DASH accompagnée d'une restriction sodée a montré une diminution moyenne de la tension artérielle systolique de 7,1 mm Hg chez des patients non hypertendus et de 11,5 mm Hg chez des patients avec hypertension¹⁰. Dans le même sens, une réduction de la consommation d'alcool à moins de 2,7 consommations par jour peut amener une diminution de la tension artérielle de 4,6/2,3 mm Hg, des activités physiques pratiquées trois fois par semaine, une diminution de 10,3/7,5 mm Hg et une perte de poids de 4,5 kg, une diminution de 7,2/5,9 mm Hg^{1,2}. Est-ce que les patients sous aspirine au coucher respectaient davantage les mesures non pharmacologiques? Il est difficile d'affirmer hors de tout doute que cet effet sur la tension artérielle est dû uniquement au moment de l'administration de l'aspirine. L'observance aux mesures non pharmacologiques n'a pas été évaluée. Les auteurs ont seulement procédé à une mesure du sodium urinaire avant l'intervention et après l'intervention. Il aurait été intéressant d'avoir la perte de sodium urinaire par jour au lieu de par litre afin de mieux estimer l'apport quotidien réel de sodium chez ces patients. De même, la quantité d'alcool et le tabagisme n'ont pas été évalués. Cette méthode de recherche permet peut-être de mieux appliquer les résultats obtenus à des situations cliniques réelles, mais ne permet pas d'isoler l'effet de l'aspirine, surtout avec un petit échantillon de patients.

Compte tenu des limites de cette étude, les résultats obtenus ne peuvent être étendus à tous les patients. Les résultats obtenus devront être confirmés par d'autres études ayant une meilleure méthodologie et incluant plus de patients. Les diminutions de tension artérielle obtenues lors de l'administration d'aspirine au coucher étaient statistiquement et cliniquement significatives, mais l'utilisation d'aspirine chez ces patients hypertendus s'appuyait sur les résultats de l'étude HOT¹¹. Or, les résultats de cette étude n'ont pas permis de justifier un traitement à l'aspirine chez tous les patients hypertendus, comme en témoignent les récentes lignes directrices sur

le sujet^{1,3}. Les patients avec hypertension et présentant un facteur de risque cardiovasculaire qui aurait pu justifier l'utilisation d'aspirine à faible dose étaient exclus de cette étude, alors que ce serait justement cette clientèle qui pourrait bénéficier d'un tel effet de l'aspirine. Cette étude offre des avenues de recherche intéressantes et, comme le moment d'administration de l'aspirine ne fera pas de différence pour plusieurs patients, l'administration de l'aspirine au coucher pourrait être recommandée à ceux souffrant d'hypertension et prenant de l'aspirine à faible dose pour une autre indication en attendant de nouveaux résultats. Il serait aussi important de tenir compte de ces nouvelles données au moment de l'élaboration de nouveaux protocoles de recherche portant sur des antihypertenseurs lorsque des patients sous traitement à l'aspirine sont inclus.

Pour toute correspondance :

Caroline Morin

Département de pharmacie

Hôpital Sainte-Justine

3175, chemin de la côte Sainte-Catherine

Montréal (Québec) H3T 1C5

Téléphone : (514) 345-4603

Courriel : caroline.morin.hs@ssss.gouv.qc.ca

Références

1. National Heart, Blood and Lung Institute. The seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. National Institutes of Health – National Heart, Blood and Lung Institute. Mai 2003. <http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/hypertension/express.pdf> (site visité en novembre 2003).
2. Zanchetti A, Drouin D. Les recommandations canadiennes de 2003 sur l'hypertension : quoi de neuf et quels éléments antérieurs demeurent importants? Société canadienne d'hypertension. Mai 2003. <http://www.chs.md> (site visité en novembre 2003).
3. Zanchetti A, Hansson L, Dahlöf B et coll. Benefit and harm of low-dose aspirin in well-treated hypertensives at different baseline cardiovascular risk. *J Hypertens* 2002;20(11):2301-7.
4. Collins R, Peto R, MacMahon S et coll. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2. Short-term reductions in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiologic context. *Lancet* 1990;335:827-38.
5. Johnson AG, Nguyen TV, Day RO. Do nonsteroidal anti-inflammatory drugs affect blood pressure? A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1994;121(4):289-300.
6. Zanchetti A, Hansson L, Leonetti G et coll. Low-dose aspirin does not interfere with the blood pressure-lowering effects of antihypertensive therapy. *J Hypertens* 2002;20(5):1015-22.
7. Avanzini F, Palumbo G, Alli C et coll. Effects of low-dose aspirin on clinic and ambulatory blood pressure in treated hypertensive patients. Collaborative Group of the Primary Prevention Project (PPP) – hypertension study. *Am J Hypertens* 2000;13(6):611-6.
8. Hermida RC, Fernandez JR, Ayala DE et coll. Influence of aspirin on blood pressure: dose and administration-time dependencies. *Chronobiol Int* 1997;14(6):619-37.
9. Hermida RC, Ayala DE, Iglesias M. Administration time-dependent influence of aspirin on blood pressure pregnant women. *Hypertension* 2003;41(3):651-6.
10. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM et coll. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the dietary approaches to stop hypertension (DASH) diet. *N Engl J Med* 2001;344(1):3-10.
11. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers G et coll. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 1998;351:1755-62.